□ □ Gegenseitige Beeinflussung von □ □ □ Adrenalin und Verdauungslösungen. □

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

VORGELEGT DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

ALBERT-LUDWIGS-UNIVERSITÄT

ZU

FREIBURG IM BREISGAU

VON

FRIEDRICH BOUCHÉ
APPROB. ARZT
AUS
DRESDEN.

ACAD LUDOVIC BAT. BIBL.

Freiburg i. B.
Hammerschlag & Kahle G. m. b. H.
1909.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Freiburg i. B.

Dekan: Referent:
Professor Dr. Straub.

Fast auf allen Specialgebieten der Medizin werden die Nebennierenpräparate heute in ausgedehntem Masse zu therapeutischen Zwecken benutzt, aber meistens handelt es sich dabei um lokale äusserliche Anwendung und nur selten um innerliche Darreichung per os. Von ihren Eigenschaften ist es fast ausschliesslich die ihnen zukommende gefäßkontrahierende Wirkung, von der man Gebrauch macht. Man bedient sich dieser Präparate also bei allerlei oberflächlichen Blutungen, bei Schleimhautentzündungen; sehr ausgiebig werden sie auch bei der Herstellung der lokalen Anaesthesie, sowohl der Infiltrations- als der Leitungsanaesthesie angewendet, wo die durch sie erzeugte Gefässverengung und die damit einhergehende Verzögerung der Resorption einmal die Dauer und Intensität der Wirkung des anaesthesierenden Mittels erhöht, andererseits dessen Giftigkeit herabsetzt. (Klapp, Exner.)

Die örtliche Anwendung der Nebennierenpräparate als Stypticum für die Schleimhaut des Magen-Darmkanals, die bei den hier so häufigen Blutungen oft wünschenswert wäre, ist eine viel unsichere. Nicht nur, daß es schwer gelingt, das Mittel durch entsprechende Darreichung möglichst direkt auf bestimmte Schleimhautstellen zu leiten, können chemische Einflüsse, die sich bei der wechselnden Füllung des Magens und Darmes schlecht abschätzen lassen, die Wirksamkeit erheblich verringern oder ganz aufheben.

Am ehesten lassen sich die chemischen Einflüsse noch im Magen übersehen. Ist er eine gewisse Zeit ausser Tätigkeit gewesen, und ist die Reaktion seiner Höhle neutral oder schwach alkalisch, so ist die Wirkung von eingeführtem Adrenalin oder eines diesem ähnlichen Präparates voraussichtlich eine kräftige, da die Magenschleimhaut sofort nach Einnahme des Mittels getroffen wird, eine Schädigung des Mittels durch das in geringer Concentration etwa vorhandene Alkali aber erst nach einer gewissen Zeit eintreten würde. Ist die Reaktion im Magen dagegen sauer durch den abgesonderten Magensaft, so liegen die Verhältnisse noch viel günstiger, als gerade bei sauerer Reaktion die Haltbarkeit dieser Substanzen eine hohe ist, wie z. B. Kretschmer anläßlich seiner Studien über Blutdrucksteigerungen durch Adrenalin bestätigte, und wie auch Embden und v. Fürth bemerken, die die Zerstörung des Adrenalins im Tierkörper untersuchten und dafür gerade das Alkali verantwortlich machen. Dass die Fermente des Magensaftes etwa schädigend auf Adrenalin und ähnliche Präparate wirken und dadurch deren Wirksamkeit vereiteln, dafür finden sich in der Litteratur keine Angaben; meine eignen unten mitgeteilten Versuche über diese Frage sprechen dagegen.

Im Darme noch lokale Adrenalinwirkungen bei Darreichung per os zu erzielen, ist höchst ungewiss. Hier ist die Alkalescenz eine beträchtliche und die Zeit, für die das Mittel mit dem Darminhalt in Berührung kommt, bis es die gewünschte Schleimhautstelle erreicht, eine grössere, sodaß eine chemische und mechanische Unwirksammachung stark zu befürchten ist. Immerhin finden sich in der Litteratur Mitteilungen über angebliche Erfolge die bei Darmblutungen, z. B. von Gräser bei Abdominaltyphus,

erreicht wurden; vielleicht lassen sich diese Erfolge aber auch als Teilwirkung einer durch bereits resorbiertes Adrenalin hervorgerufenen allgemeinen Gefäßkontraktion erklären, obgleich die Resorption dieser Mittel im Magendarmtraktus nur gering sein soll. Eine etwaige Resorption des Adrenalins würde übrigens auch an sich als den lokalen blutstillenden Effekt beeinträchtigend zu berücksichtigen sein.

Ob die sich in den Darm ergiessenden Verdauungssäfte, abgesehen von der durch sie hervorgerufenen Alkalescenz des Darminhaltes, auf das Adrenalin zerstörende Wirkungen ausüben, darüber existieren wohl wiederum keine Litteraturangaben. Meine eigenen Versuche, betreffend die Einwirkung von Pankreatin auf Adrenalin, teile ich unten mit.

Therapeutischen Gebrauch hat man dann ausser von den lokalen auch von den Allgemeinwirkungen der Nebennierenpräparate gemacht. Auch hier tritt die Gefässwirkung, der allgemeinene Krampf der Gefässmuskulatur, in den Vordergrund des Interesses. Dazu gehört die Anwendung bei nicht direkt zugänglichen Blutungen, z. B. bei Morbus maculosus Werlhofii und bei Darmblutungen, über die mehrfach berichtet wird; über die Wirkungsweise bei Haemoptoe ist man sich noch nicht einig, obschon auch dabei Erfolge erzielt sein sollen, denn experimentell wurde bisher eine Contraktion der Lungengefässe unter Adrenalin noch nicht beobachtet, vielmehr scheint der Lungenkreislauf gegenüber dem übrigen auf Adrenalin lebhaft reagierenden Gefässsystem eine Sonderstellung einzunehmen.

Von italienischen Autoren sind dann Nebennierenpraeparate in neuerer Zeit häufig mit bestem Erfolge bei krankhaften Erschlaffungen der glatten Muskulatur des Magendarmkanals zur Verstärkung des

Muskeltonus und Anregung der Peristaltik benutzt worden; jedoch fehlt auch hierfür jede experimentelle Grundlage.

Für den ärztlichen Gebrauch interessieren dann ausser der eventuell erzeugten Glycosurie und der bei einigermaßen längerem Gebrauch zu befürchtenden Schädigung der Arterienwände, die Beeinflussung der Secretion verschiedener Drüsen. So entdeckte Ehrmann eine durch Adrenalin hervorrufbare Steigerung der Hautdrüsentätigkeit beim Frosch, Langley fand Anregung der Secretion der Tränen- und Speicheldrüsen. Dazu im Gegensatz konstatierte Benedicenti bei Hunden eine wesentliche Herabsetzung der Menge des in einer gewissen Zeit abgesonderten Pankreassaftes, wenn er den Tieren Adrenalin injizierte, und Pitini fand den gleichen Effekt hinsichtlich der Gallensecretion.

Neuerdings hat Yukawa an Menschen diesbezügliche Versuche angestellt, indem er das Verhalten der Magensaftabsonderung bei innerlicher Adrenalin-Darreichung untersuchte. Er erzielte in der Mehrzahl der Fälle bei gesunden Individuen und bei kranken, deren Magensaft freie HCl enthielt, Steigerung der Werte für freie HCl und für die Gesamtacidität des Probefrühstücks. Fehlte im Probefrühstückssaft die freie HCl, so wurde durch Adrenalin doch häufig die Gesamtacidität erhöht. Bei Hunden bestimmte Yukawa die Gesamtmenge des auf den Reiz einer bestimmten Fütterung hin abgesonderten Magensaftes, und fand sowohl bei innerlicher als subkutaner Applikation von Adrenalin ausgesprochene Steigerung der Menge; er zieht daraus den Schluss, dass diese Adrenalinwirkung eine mittelbare, etwa durch die Blutdrucksteigerung verursachte sei.

Auf Anregung meines bisherigen Chefs, Herrn Prof. Rostoski in Dresden, hatte ich bereits im Win-

ter 1907/08, also noch vor Erscheinen der Arbeit Yukawas mit Versuchen begonnen über die gegenseitige Einwirkung von Adrenalin und Verdauungsflüssigkeiten, und zwar sollten sie sich erstrecken auf die Frage, inwieweit Adrenalin durch die Verdauungssäfte des Magens und des Darmes in seiner Wirksamkeit geschädigt würde, zweitens, ob eine Anregung der Sekretion der Verdauungssäfte durch Adrenalin zu konstatieren wäre, drittens, ob Adrenalin die verdauende Kraft der Verdauungsecrete beeinflusse.

Bezüglich des zweiten Punktes fand sich in der Litteratur nur die dann erst erschienene Arbeit von Yukawa; zum dritten ist nur die kurze Bemerkung von Poehl's heranzuziehen, der gelegentlich das Adrenalin als einen „Katalysator" bezeichnet, dafür aber dies beweisende Versuche wohl nirgends anführt, und eine schon ältere Arbeit von Nasse, die sich mit der Beeinflussung von fermentativen Processen durch andere Alkaloide beschäftigt, teils Beschleunigung, teils Verzögerung feststellt.

Die Resultate meiner Arbeit, die nur Beiträge zu den obigen Fragen sind, seien im Folgenden mitgeteilt.

Zu allen Versuchen wurde das in der Apotheke unseres Krankenhauses vorrätige Nebennierenpraeparat: Sol. Adrenalin. hydrochlor. Takamine (1:1000) von Parke, Davis & Co. London, benutzt; die Dosierung geschah stets nach Tropfen.

I. Einfluss von Verdauungsflüssigkeiten auf Adrenalin.

Zum Nachweise des Adrenalins in den Lösungen wurde die von O. B. Meyer ausgearbeitete Methode angewendet, die sich gründet auf die durch Adrenalin

bewirkte Contraktion überlebender Blutgefäße von Tieren, und die gestattet, aus der Form der erhaltenen Contraktionskurve sowohl qualitativ als auch mit hinreichender Sicherheit quantitativ die Anwesenheit von Adrenalin zu erkennen.

In möglichst enger Anlehnung an das Vorgehen Meyer's also brachte ich Stücke von in Ringerscher Lösung bei niederer Temperatur aufbewahrten Carotiden von Rindern an einem Myographion-Hebel an, und zwar nahm ich nicht wie Meyer flache, ausgeschnittene Stücke, die fest ligiert werden müssen, sondern benutzte der einfacheren Präparation halber von den Gefässen abgetrennte Ringe von ca. 5 mm Breite, die ich mit 2 Schlaufen aus Seide armierte, mit denen die Ringe einmal am Myographion-Hebel, andererseits am Boden des 25 ccm fassenden Versuchscylinder so befestigt wurden, dass das ganze Gefässtück von der im Cylinder befindlichen Flüssigkeit gut umspült war.

Die Temperatur im Versuchscylinder wurde durch ein Wasserbad dauernd auf 37° erhalten. — Zu jedem Versuche wurden die Gefässtücke zunächst im mit 0,8% Kochsalzlösung gefüllten Cylinder durch Belastung mit 85 gr. ¼ Stunde gedehnt, darauf wurde die Belastung auf 8 gr. verringert und abgewartet, bis der am andern Hebelarm angebrachte Zeiger bei dieser Spannung zur Ruhe kam.

Diese Vorbereitung der Gefässtücke ist im Folgenden als „Einstellung" bezeichnet.

Infolge Mangels einer entsprechend rotierenden Trommel konnte ich die Contractionskurven nicht direkt schreiben, sondern musste in kleinen Zeitintervallen (Abscissen) die Ausschläge des Zeigers vor einer Scala (Ordinaten) beobachten und dann daraus die Curven nachträglich auf dem Papier konstruieren. Zu

zwei Parallelversuchen wurden immer von den Carotiden nebeneinander liegende Stücke abgetrennt und die Zuckungsversuche immer mit möglichst geringer zeitlicher Differenz vorgenommen.

Fig. 1. zeigt die Form der Contraktionskurve, die ich erhielt, wenn ich, nach Einstellung des Gefässstückes in 0,8% Kochsalzlösung, in den Versuchscylinder 5 gtt Adrenalin hinzugab; sie ist ganz die gleiche, wie sie Meyer als typische Adrenalin-Curve angiebt; ihr Anfangsteil von der Zugabe des Adrenalins ab enthält eine Periode für die die Adrenalinwirkung noch latent ist; ich konnte dieselbe auch bei meinen Versuchen immer beobachten, ihrer kurzen Dauer wegen aber natürlich nicht exakt protokollieren.

1. Einwirkung von Magensaft.

Es wurde zunächst untersucht, ob eine Schädigung des Adrenalins durch einen künstlichen Magensaft, bestehend aus $^1/_{10}$ normal Salzsäure mit 0,2% Pepsin, nachweisbar wäre.

Die Versuchsanordnung dazu war folgende: Zu 25 ccm dieses künstlichen Magensaftes werden 10 Tropfen Adrenalin gefügt; diese Mischung wird für t Stunden bei 37° gehalten. Um nun das nach dieser Zeit noch in ihr vorhandene Adrenalin zu bestimmen, vergleicht man ihre Wirksamkeit auf ein wie oben beschriebenes eingestelltes Gefässpräparat mit derjenigen einer frisch in gleicher Weise hergestellten Mischung von demselben Adrenalingehalt. Dazu muss zunächst mit der gleichen Menge $^1/_{10}$ normal Natronlauge neutralisiert und durch Zufügen von Kochsalz in Substanz ein Kochsalzgehalt von 0,8% hergestellt werden, sodaß diese Mischungen ohne Weiteres gegen

die im Versuchszylinder befindliche Kochsalzlösung, in der die Gefässtücke eingestellt wurden, ausgetauscht werden können und das Adrenalin allein eine reizende Wirkung entfaltet.

Bei drei in dieser Weise ausgeführten Doppelversuchen wurden Contraktionskurven erhalten, die eine wesentliche Unwirksammachung des Adrenalins durch den künstlichen Magensaft nicht erkennen lassen; ihre Höhe und Form ist vielmehr für beide zu vergleichende Lösungen annähernd dieselbe.

So ist Curve 2., von einem Präparat gezeichnet, das mit frischer Mischung gereizt wurde, Curve 2a stellt den Reizeffekt einer 24 Stunden alten sonst völlig gleichartigen Mischung dar, der also nur wenig geringer ist, als der erste. Dass tatsächlich der Ausschlag durch das Adrenalin hervorgerufen wurde, beweist der dritte Parallelversuch, in dem zur Reizung einfach neutralisierter und bis zum Gehalte von 0,8% mit Kochsalz versetzter künstlicher Magensaft verwendet wurde; es findet (Curve 2b) zwar auch eine Contraktion statt, dieselbe ist aber viel geringer als in den beiden vorangehenden Versuchen; sie kann ihre Ursache nur haben in dem Gehalte der Lösungen an Pepsin und ausserdem in den Temperaturschwankungen, die beim Auswechseln der Lösungen unvermeidlich sind, und die ja energische Reize für die Gefässmuskulatur bedeuten. In einem weiteren Versuchspaar ist die Curve, die mit einer 5 Stunden alten Mischung erzielt wurde, sogar höher (3a) als die durch die frische Mischung bewirkte (3). Zu irgend einem Schluss lässt sich die Differenz jedoch nicht verwerten.

Bei Versuch 4 ist zunächst mit neutralisiertem und auf 0,8% Kochsalzgehalt gebrachten künstlichen Magensaft gereizt worden; es findet eine leichte Zu-

sammenziehung des Gefässpräparates statt; nach 6 Minuten werden 5 gtt. Adrenalin zu dem Cylinderinhalt gegeben und fast momentan erfolgt ein steiles Ansteigen der Curve, Die zugehörige Curve 4a ist von einem Präparat geschrieben, das mit einer 10 Stunden bei 37° gehaltenen, dann neutralisierten und auf 0,8% NaCl gebrachten Mischung, die ebenfalls 5 gtt. Adrenalin enthielt, gereizt worden war. Die Aehnlichkeit beider Curven ist hier ausserordentlich deutlich.

Nachdem in diesen Versuchen die Beständigkeit des Adrenalins gegen künstlichen Magensaft für eine Dauer bis zu 24 Stunden erwiesen war, wurde nunmehr das Verhalten des Adrenalins gegen natürlichen Magensaft vom Menschen untersucht, der durch ein Probefrühstück und Ausheberung desselben nach $^3/_4$ Stunde gewonnen wurde und eine Gesammtacidität von 60, einen Wert für freie HCl von 26 zeigte.

Die Methode ist die gleiche wie vorher, nur wurde, um die Contraktion zu erzeugen, die Reizflüssigkeit in kleiner Menge zu der im Versuchscylinder befindlichen 0,8 %tigen Kochsalzlösung einfach zugesetzt.

So wurde in Versuch 5 nach Dehnung und Einstellung des Präparates zu der im Versuchscylinder enthaltenen physiologischen Kochsalzlösung $^1/_2$ ccm des angewärmten Magensaftes zugesetzt: Es resultiert eine geringe Zusammenziehung; nachdem diese zur Ruhe gekommen ist, wird $^1/_2$ ccm einer Mischung von 5 ccm des gleichen Magensaftes mit 20 gtt Adrenalin, die 24 Stunden im Brutofen bei 37° gestanden hatte, zugesetzt: Der Erfolg ist eine nach geringer Latenzperiode einsetzende lebhafte Contraktion in einer für Adrenalin charakteristischen Curve.

Im folgenden Doppelversuch wurde ein Präparat durch Zusatz von einer relativ grossen Menge, 2 ccm Probefrühstückssaft gereizt, die nur eine geringe Zusammenziehung des Präparates bewirkte; 2 Tropfen Adrenalin dazugefügt gaben ausgesprochene Contraktion (Curve 6a). Curve 6b wurde im Parallelversuch erhalten auf Zusatz von $^1/_2$ ccm einer Magensaftmischung von der Zusammensetzung: 5 ccm Probefrühstückssaft mit 20 Tropfen Adrenalin, die 32 Stunden lang bei 37° aufbewahrt worden war.

In beiden Parallelversuchen waren also 2 gtt Adrenalin wirksam, beide ergaben schnell ansteigende, sich dann auf der Höhe haltende Curven.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß auch gegen natürlichen Magensaft das Adrenalin für längere Zeit beständig ist; neben den Säuren scheinen auch die anderen Bestandteile des Magensaftes, insbesondere die Fermente, eine schädigende Wirkung nicht auszuüben.

2. Einwirkung von Pankreatin.

Meine Versuche sollten nun weiterhin das Verhalten der Darmsekrete gegen Adrenalin untersuchen; dabei musste zuerst die alkalische Reaktion, die ihnen in hohem Grade eigen ist, und die an sich auf Adrenalin zerstörend einwirkt, berücksichtigt werden. Leider ergab sich, dass bereits die geringe Alkalescenz der Ringerschen Lösung genügt, um Adrenalin in kurzer Zeit zu vernichten, sodass an ein den Magensaftversuchen ähnliches Verfahren, etwa das Gewinnen von Pankreassaft nach Fistelanlegung bei Tieren und darauffolgende Reagenzglasversuche, nicht gedacht werden konnte.

Ich begann also wenigstens mit Pankreatin absol.

Merck zu experimentieren und überzeugte mich zuerst, dass dieser Körper auch in neutraler Lösung kräftige Fermentwirkungen ausübt; es ließ sich demnach die störende Alkaliwirkung ausschalten und ich konnte versuchen, mittels des Gefäßpräparates frische und ältere Adrenalin-Pankreatinlösungen auf ihren Adrenalingehalt hin zu vergleichen, um so eine eventuelle Zerstörung des Adrenalins in solchen Lösungen zu konstatieren Im weiteren Verlaufe zeigte sich jedoch, dass unter Umständen die Pankreatinlösung selbst schädigend auf das überlebende Gefäß einwirkt, sodaß dann die Methode des Adrenalinsnachweises versagt.

Ich benutzte zu meinen Versuchen filtrierte 0,5 % Lösung von Pankreatin. absol. in 0,8 % neutraler Kochsalzlösung. Zur Reizung des Präparates wurde dieselbe an Stelle der bei dessen Dehnung und Einstellung verwendeten Kochsalzlösung in den Versuchscylinder eingefüllt, dabei auf Temperaturkonstanz möglichst geachtet,

Die Erfahrungen, die ich machte, sind nun folgende:

Während eine frisch bereitete Pankreatin-Kochsalzlösung von obiger Zusammensetzung nur einen schwachen Reiz auf das Gefäßpraeparat abgiebt, sodass es sich nur ein geringes Stück in einer sanft ansteigenden Curve contrahiert, ruft eine etwa 24 Stunden alte Lösung, die während dieser Zeit bei 37° im mit Gummistopfen verschlossenen Reagenzglas aufbewahrt wurde, eine Zuckung des Gefässmuskels hervor, die sofort wieder nachlässt und in völlige Erschlaffung übergeht; im ersten Falle bleibt das Gefäss durch Adrenalin reizbar, im zweiten verschwindet die Erregbarkeit durch Adrenalin völlig während der Erschlaffung.

Da in der Pankreatin-Lösung beim Stehen lebhafte Bakterienentwicklung statthat, glaube ich diese Erscheinung als Ausdruckeiner Toxinwirkung auffassen zu müssen, die zur Abtötung des überlebenden Muskels führt.

Durch Aufkochen war die Giftigkeit der alten Pankreatin-Kochsalzlösung leicht zu beseitigen, und da dadurch in derselben befindliches Adrenalin nicht wesentlich zerstört wird, gelang es schliesslich doch nachzuweisen, dass Adrenalin gegen Pankreatin beständig ist:

Versuch 11). 25 ccm der filtrierten Pankreatin-Kochsalzlösung wurden mit 5 gtt. Adrenalin versetzt und 39 Stunden im Brutschrank kei 37° gehalten. Danach wurde die Mischung 2 Minuten lang gekocht und wiederum auf 37° abgekühlt. Ihre Wirkung auf ein eingestelltes Gefässpraeparat zeigt Curve 11.) deren Form für Adrenalin durchaus charakteristisch ist.

II. Versuche über die Beeinflussung von Verdauungsvorgängen durch Adrenalin.

Die Versuche erstreckten sich auf die Peptonisierung durch Pepsin und Pankreatin, u. zwar wurde als zu verdauendes Material geronnenes Hühnereiereiweis in Form von kleinen Würfeln oder als Mettsche Röhrchen, oder das von Merck bezogene trockene Blutfibrin benutzt. Die Eiweisswürfel wurden in gleicher Grösse aus 6 Minuten lang gekochten Eiern ausgeschnitten, in Glycerin aufbewahrt, zum Versuche wurden sie vorher sorgfältig gewässert; die Herstellung der Mettschen Röhrchen geschah nach Sahlis Vorschrift. Von dem trockenen Blutfibrin wurden 0,1 gtt in möglichst gleichmässigen

Stückchen abgewogen, und diese für die Pepsin-Versuche in $^1/_{20}$ normal Salzsäure, für die Pankreatin-Versuche in 0,8% Kochsalzlösueg 14 - 48 Stunden lang aufgequollen, dann die Flocken mit Fliespapier abgetrocknet.

Als Verdauungslösungen kamen zur Anwendung 1.) Künstlicher Magensaft: $^1/_{20}$ normal Salzsäure mit 0,1% Pepsin, 2.) Magensaft von Menschen, 3.) 0,5% Pankreatinlösung in 0,8%iger Kochsalzlösung. (Pankreatin. absol. Merck).

Ich ging nun in der Weise vor, dass für jeden Versuch immer 3—5 Reagenzröhrchen mit dem gleichen zu verdauenden Material, aufgeweichten Fibrinflocken, oder 1 Mettschen Röhrchen oder 1—2 Eiweißwürfelchen, und je 10 ccm Verdauungsflüssigkeit, die verschiedene Mengen Adrenalin, 0—20 gtt, enthielten beschickt wurden. Bei den Pankreatin-Versuchen liess ich, um die Verdauung bei leicht alkalischer Reaktion vor sich gehen lassen zu können, bei der aber wiederum das Adrenalin nur wenig beständig gewesen wäre, das Adrenalin vor dem Ansetzen des Verdauungsversuches in den Reagenzröhrchen für t Stunden auf die Verdauungslösung bei neutraler Reaktion einwirken und gab erst dann die zu verdauenden Eiweißstücken zu, indem ich die Lösung zugleich leicht alkalisch machte.

Auch von den Magensaftversuchen wurde einer, No. 7, in dieser Weise ausgeführt, wie ersichtlich mit demselben Resultat, wie die übrigen., wo das Adrenalin erst beim Ansetzen des Verdauungs-Versuches zugesetzt wurde und nur während der Verdauung wirkte. Die durch den verschiedenen Adrenalin-Zusatz entstehenden Concentrationsdifferenzen wurden durch entsprechenden Zusatz von Kochsalzlösung ausgeglichen;

Adrenalin-Takamine ist ja ebenfalls eine Kochsalzlösung.

Nach einer bestimmten Zeit, während der die Röhrchen im Brutschrank gehalten wurden, konstatierte ich dann den Grad der Verdauung

Die Tabellen geben an wieviel von dem Eiweiß-Material jedesmal nach so und soviel Stunden noch unverdaut übrig ist. Die Dauer der Quellung der Fibrinflocken, die Beobachtungszeiten, ev. die Zeit, während welcher das Adrenalin auf die Verdauungslösung vor Beginn des Verdauungsprozesses eingewirkt hatte, sind bei jeder Versuchstabelle bemerkt.

A. Versuche mit Fibrinflocken und künstlichem Magensaft:

Vers. I. Quellungszeit 20 Stunden.

Adrenalin	nach 3 Stunden	nach 4 Stunden
0 gtt	nur noch wenig Fibrin vorhanden	fast völlig klare Flüssigkeit
5	mehr als bei 0 noch vorhanden	noch mehrere feine Flocken vorhanden
10	mehr als bei 5 noch übrig	fehlt
15	unter sich gleich deutlich mehr noch vorhanden als bei 10	noch mehrere größere Flocken übrig
20		

Die Versuche ergeben eine mit steigender Adrenalinkoncentration zunehmende Verzögerung der Verdauung von Fibrinflocken durch Pepsinsalzsäure-Gemisch.

B. Versuche mit Eiweißwürfeln und künstlichem Magensaft:

Versuch 5.

Adrenalin	nach 6 Stunden	nach 24 Stunden
gtt 0	Würfel deutlich angedaut	noch kleine Reste des Würfels
5	deutlich weniger angedaut als bei 0	wie bei 0 Würfel größer als bei 0 u. 5
10		
20		wie bei 10

Versuch 7.

Adrenalin	nach 24 Stunden
gtt 0	Am stärksten angedaut
5	weniger als bei 0 angedaut
10	
20	Rest am größten

Die Versuche unter B. zeigen gleichfalls gradweise Verzögeruug der Verdauung durch das beigefügte Adrenalin.

C. Versuche mit Fibrinflocken und menschlichem Magensaft:

Der Magensaft, durch Sondierung nach Darreichung eines Probefrühstücks und Filtration des exprimierten Mageninhalts gewonnen, wurde mit $^1/_{20}$ Normal-Salzsäure auf das 10fache verdünnt, und von dieser Verdünnung wurden je 10 ccm in Reagenzröhrchen eingefüllt.

Vers. 9. Quellungszeit 15 Stunden.

Adrenalin	nach 2 Stunden	nach 6 Stunden
gtt 0	noch 3 feine Flocken vorhanden	völlig klare Lösung
5	wie bei 0	
10	3 weniger als bei 0 u. 5 verdaute Flocken	
20	5 nur wenig angedaute Flocken	Fibrin-Schlamm noch übrig

D. Dieselben Versuche wie unter C, nur mit Eiereiweiß-Würfeln angestellt:

Vers. 10. u. 11. mit ganz gleichen Resultaten:

Adrenalin	nach 20 Stunden
gtt 0	klar verdaut
gtt 10	Reste der Würfel noch übrig

Die Verzögerung der Verdauung durch Adrenalin ist auch bei den Versuchen unter C. u. D. zu konstatieren bei Verwendung von Magensaft von Menschen.

E. Versuche, die mit gleichem Resultat wie bisher, in etwas anderer Weise

gelegentlich der unten mitgeteilten Untersuchungen über die Beeinflussbarkeit der Magensaftsekretion durch Adrenalin bei 10 verschiedenen Menschen vorgenommen wurden. Der Magensaft wurde jedesmal nach Nirenstein und Schiff auf das 16fache mit $^1/_{20}$ n. Salzsäure verdünnt; dann füllte ich 2 Reagenzgläschen mit je 8 ccm dieser Verdünnung und gab zu dem einen 8 gtt Adrenalin, zu dem andern 8 gtt physiolog.

Kochsalzlösung hinzu. Nach 24stündigem Stehen bei 37 ° mass ich die in Mettschen Röhrchen verdauten Strecken und erhielt so die Zahlen der Tabelle, deren jede das Mittel der an den beiden Enden verdauten Strecken darstellt. Ich erhielt im Ganzen 19 Versuche; in 15 Fällen liess sich eine Verzögerung der Verdauung durch Adrenalin erkennen, während bei 3 Fällen die verdaute Strecke in den Adrenalin-Röhrchen grösser war; bei 1 Falle waren die Strecken in beiden Röhrchen gleich.

Versuchsperson		Magensaft	
		mit Kochsalz	mit Adrenalin
1.	A.	5.7	5.1
	B.	6.5	7.1
2.	A.	2.7	2.3
	B.	4.0	3.6
12.	A.	3.5	3.2
	B.	4.6	4.5
14.	A.	4.1	4.0
	B.	5.0	4.7
21.	A.	1.2	1.1
	B.	2.1	1.9
22.	A.	5.7	6.0
	B.	6.2	5.9
23.	A.	9.0	8.5
	B.	7.5	7.5
31.	A.	6.6	5.0
	B.	5.6	6.2
32.	A.	4.2	4.0
	B.	4.1	3.8
33.	A.	3.0	2.5

F. Versuche mit Fibrinflocken und Pankreatin:

Pankreatin. absolut. Merck wurde zu 0,5 % in 0,8 %ige Kochsalzlösung eingetragen, die Mischung gehörig durchgeschüttelt und dann filtriert. 10 ccm davon wurden, wie bereits oben angegeben, mit steigenden Mengen Adrenalin versetzt, t Stunden bei 37 ° aufbewahrt, dann erst der eigentliche Verdauungsversuch nach Zugabe von gleichen Mengen aufgeweichter Fibrinflocken und 3 Tropfen $NaCO_3$-Lösung angesetzt; Luftabschluss durch Toluol.

Auch hier ergibt sich eine deutliche Verzögerung der Peptonisierung durch das Adrenalin, z. T. gradweise entsprechend dem steigenden Adrenalingehalt.

Vers. 12. t = 14 Stunden. Quellungszeit 24 St.

Adrenalin	nach 24 Stunden
gtt 0	Kein Unterschied in der Verdauung der Flocken
5	
10	
15	Verdauung geringer als bei 0—10
20	Verdauung noch geringer

G. Versuche in derselben Weise wie unter F, nur mit Eiweisswürfeln statt der Fibrinflocken angestellt:

Vers. 15. Die gleichen Resultate wie unter F. t = 14 Stunden.

Adrenalin	nach 15 Stunden
gtt 0	besser verdaut als 10 u. 20
10	unter einander gleich
20	

Vers. 16. t = 24 Stunden.

Adrenalin	nach 24 Stunden
gtt 0	Spur der Würfel noch übrig
5	5 - 20: Steigende Grössen der Würfel-Reste
10	
20	

III. Einfluss des Adrenalins auf die Absonderung des Magensaftes.

Maßgebend für die Beurteilung der Magensaftsekretion war der Befund an dem nach einem Probefrühstück ausgeheberten Mageninhalt.

Die betreffenden Personen erhielten an zwei aufeinanderfolgenden Tagen Probefrühstücke, bestehend aus 50 gr Weißbrot und 400 ccm Tee. Der ev. Einfluß des Adrenalins wurde vergleichsweise dadurch festzustellen versucht, daß 5 Minuten vor dem 2. Probefrühstück 20 Tropfen Adrenalin in 1 Eßlöffel Wasser verabreicht wurden.

Die Ausheberung des Magens geschah 1 Stunde nach dem Probefrühstück. Der Mageninhalt wurde möglichst umgehend filtriert; er kann dann, ohne sich zu verändern, wie durch besondere Proben öfters festgestellt wurde, bei niederer Temperatur mehrere Stunden bis Tage aufbewahrt werden.

In dem Filtrat wurde durch Titration der Wert der freien Salzsäure mittelst Congopapier bestimmt; war freie Salzsäure nicht vorhanden, so bestimmte ich das Salzsäuredefizit. Weiter wurde die Höhe der Gesamtacidität gegen Phenolphthalein ermittelt. Alle

diese Säurewerte in der Tabelle beziehen sich auf $^1/_{10}$ Normal-Natronlauge, derart daß Acidität x bedeutet, x ccm $^1/_{10}$ n NaOH sind erforderlich, um 100 ccm Magensaft zu neutralisieren.

Bei einigen Fällen wurden auch vergleichende Pepsinproben angestellt: dazu wurde der Magensaft mit $^1/_{20}$ n HCl auf das 16fache verdünnt, in 8 ccm dieser Verdünnung 1 Mettsches Röhrchen eingelegt, an dem die verdauten Endstrecken nach 24 Stunden gemessen wurden.

In der Tabelle ist A. das erste Probefrühstück ohne, B. das zweite mit vorausgegangener Adrenalindarreichung. Ein Minuszeichen in der Columne für den Wert der freien Salzsäure bedeutet Fehlen der Congoreaktion, uud die Zahl gibt dann das Salzsäuredefizit an.

Aus der Tabelle läßt sich ablesen, daß in einer großen Zahl aller untersuchten Fälle, keineswegs aber in der überwiegenden Mehrzahl, das Adrenalin eine Steigerung der auf den Reiz des Probefrühstückes zustande kommenden Säureabscheidung hervorruft. Dieses selbe Verhältnis ergibt sich, wenn man nur diejenigen Fälle berücksichtigt, in denen der Magensaft normalen Säuregehalt aufweist.

Im Ganzen wurden 33 Fälle untersucht; von ihnen zeigen 16, also noch nicht die Hälfte, die Säuresteigerung.

Von den 24 Fällen mit normaler Säuerung des Magensaftes wirkte Adrenalin nur bei 11 Fällen säuresteigernd, z. T. allerdings sehr stark (z. B. Fall 1 u. 10), während bei 6 Fällen die Säureverhältnisse in beiden Probefrühstücken etwa gleich blieben, oder nur eine Vermehrung der freien Salzsäure eintrat; und bei 7 Fällen war gar eine deutliche Herabsetzung des Säuregrades zu konstatieren. Ob für diese letzte

Klasse eine verschieden starke Säuresekretion unter nervösem Einfluss eine Rolle spielt, läßt sich nicht ermitteln; die beigefügten Diagnosen boten keinen Anhalt dafür.

Von 7 Fällen mit fehlender freier Salzsäure, ausgesprochenem Salzsäuredefizit und geringer Gesamtsäuremenge ist bei 4 Steigerung der Säuremenge ersichtlich; bei zwei von ihnen schlägt sogar unter Adrenalin das Fehlen der freien HCl in deren Vorhandensein um (Fall 6, 16); in Fall 4 war das zweite Probefrühstück viel besser verdaut und dünnflüssiger im Gegensatz zu dem ersten, das nur in geringer Menge, schlecht verdaut und dickflüssig ausgehebert wurde. Unter den übrigen 3 Fällen, wo Adrenalin keine Steigerung des Säuregrades bewirkte oder das 2. Probefrühstück gar weniger sauer war, sind zwei: Carcinome des Magens, 17 u. 25, einer, No. 29, ein chronischer Magenkatarrh.

In 19 Fällen wurden vergleichende Pepsin-Bestimmungen nach Mett gemacht; dabei ist zu bedenken, daß ein höherer Säuregrad auch an sich, ohne daß mehr Pepsin vorhanden ist, eine stärkere peptische Wirkung verursachen kann, indem Säure die Pepsinwirkung fördert; andererseits wurde der Magensaft aber ja immer mit $^1/_{20}$ n HCl aufs 16 fache verdünnt, sodaß ein mäßiger Säureunterschied in zwei zu vergleichenden Magensäften genügend ausgeglichen wurde, eine stärkere Pepsinwirkung in dem einen also wohl auf einen stärkeren Pepsingehalt zurückzuführen ist. Die gefundenen Differenzen bez. der Pepsinwirksamkeit entsprechen meistens den Verhältnissen der Säureabscheidung.

	A		B		Mettsche Probe	
	Freie HCl	GA	Freie HCl	GA	A	B
1. Gährungsdyspepsie	42	68	60	92	5.7	6.5
2. Anaemie	3	40	15	56	2.7	4.0
3. Chron. Diarrhoe	7	37	19	48		
4. Neurasthenie	—20	14	—10	26	0.5	4.0
5. Anaemie	7	36	19	52	3.0	3.8
6. Nervöse Dyspepsie	—10	22	19	53		
7.	27	59	29	63		
8.	5	28	5	34		
9.	10	48	20	52		
10.	22	49	52	78		
11. Chron. Obstipation	48	75	55	82	1.5	1.0
12. Chlorose	—4	28	— 2	35	3.5	4.6
13.	12	32	16	36		
14. Neurasthenie	36	57	40	66	4.1	5.0
15. Nervöse Dyspepsie	17	37	18	42	4.8	4.8
16. Pleuritis	—9	32	28	58	3.2	3.6
17. Ca ventr.	—13	7	—14	7		
18. Hysterie	30	70	35	70		
19.	34	61	35	61		
20.	20	60	26	60		
21. Chron. Magenkatarrh	—9	19	—11	25	1.2	2.1
22. Obstipation	29	58	27	58	5.7	6.3
23. Neurasthenie	23	54	18	54	9.0	7.5
24. Polyarthritis	eben +	41	10	34	3.0	3.5
25. Ca ventr.	—8	20	—7 eben +	2		
26.	14	52		48		
27. Obstipation	32	61	30	55	1.2	1.6
28. Coccygodynie	34	51	14	38	5.1	6.0
29.	42	74	34	64		
30.		80	8	60		
31.	58	86	48	76	6.6	5.6
32.	20	44	17	40	4.2	4.1
33. Chron. Bronchitis	30	44	—17	27	3.0	2.0

Die Resultate dieser Versuchsreihe sind nur casuistisch zu verwerten; zur Frage, wie diese Adrenalinwirkung zu Stande kommt, tragen sie nichts bei. Wie schon erwähnt, ist Yukawa zu der Ansicht gekommen, dass es sich um eine mittelbare Wirkung auf die Magendrüsen dabei handelt, insofern er bei intravenöser wie bei stomachaler Applikation die gleichen Resultate erhielt.

Ergebnisse meiner Arbeit:

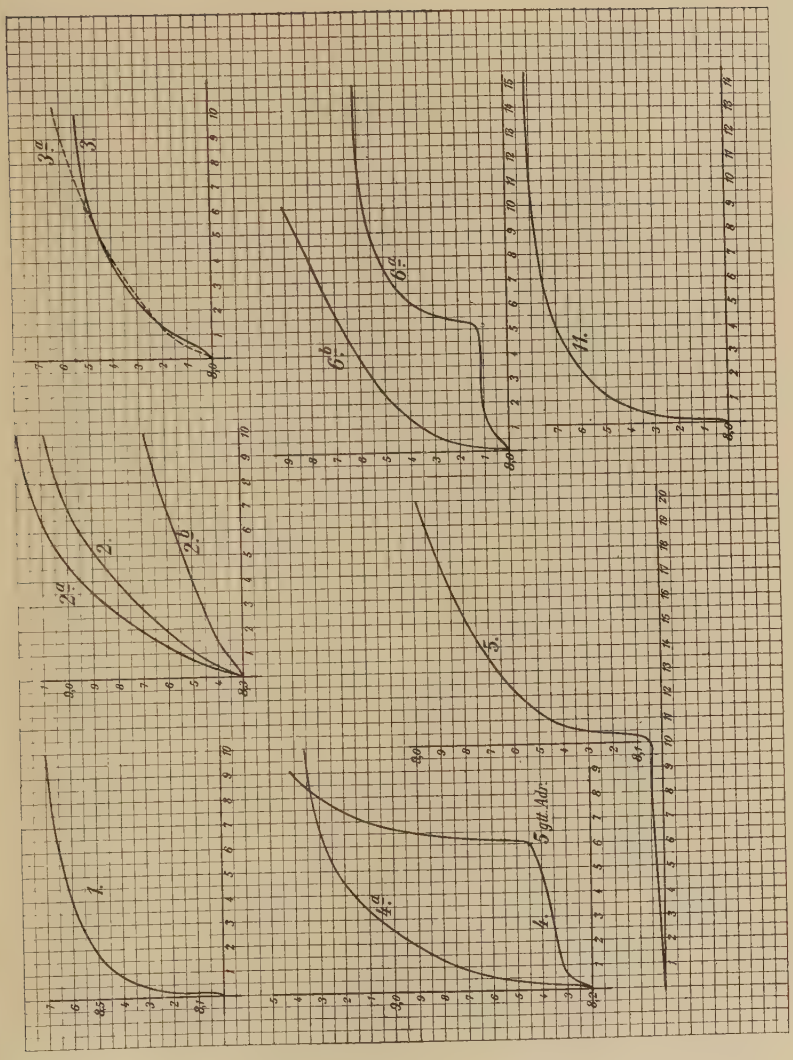
Ausgehend von den Bestrebungen, die in der chirurgischen Technik erprobte physiologische Wirksamkeit der Nebennierenpräparate auch für die innerliche Therapie zu verwerten, und angeregt durch die vielfach mitgeteilten Erfolge innerlicher Adrenalin-Darreichung, sollte die gegenseitige Beeinflussung dieser Mittel und der Verdauungssäfte des Magens und ev. des Darmes untersucht werden.

I. Sowohl künstliche, aus Salzsäure und Pepsin hergestellte Magenverdauungsflüssigkeit, als vom Menschen gewonnener natürlicher Magensaft lassen das Adrenalin im Reagenzglas unbeeinflußt. Dasselbe war noch nach 24- resp. 32stündlichem Stehen bei 37 ° durch seine gefäßkontrahierende Wirkung nachweisbar. In der gleichen Weise wurde die Beständigkeit des Adrenalins in einer neutralen Pankreatinlösung konstatiert, dabei die Erfahrung gemacht, daß eine neutrale Pankreatinlösung beim Stehen in einer Temperatur von 37 ° zerstörende Eigenschaften auf überlebende Gefässmuskulatur gewinnt.

II. Adrenalin beeinträchtigt die Intensität der Fermentwirkung. Es konnte in Verdauungsversuchen

deutliche graduelle Verzögerung der Eiweißumwandlung durch künsthchen und natürlichen Magensaft, sowie durch Pankreatin festgestellt werden.

III. In Übereinstimmung mit Yukawa erzielte ich durch innerliche Adrenalingaben in einer großen Zahl der untersuchten Fälle eine Erhöhung des Säuregrades des auf den Reiz eines Probefrühstücks hin abgesonderten Magensaftes. Diese Säuresteigerung war oft sehr beträchtlich; Frequenzunterschiede bez. ihres Auftretens bei normalen oder anormalen Säureverhältnissen ließen sich nicht erkennen; bei drei Fällen mit hochgradig veränderten Mägen trat sie jedenfalls nicht auf.


1.
2.
2a.
2b.
3.
3a.
4.
4a.
5.
5yst.Adr.
6.
6a.
6b.
11.

Litteratur:

Möller, Kritisch-experiment. Beiträge zur Wirkung des Nebennierenextraktes. Therap. Monatshefte, Nov. 05 bis Febr. 06.

O. B. Meyer, über einige Eigenschaften der Gefässmuskulatur mit besonderer Berücksichtigung der Adrenalinwirkung. Zeitschrift f. Biologie 1906 pag. 352.

Klapp, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Nebennierenpraeparate. Dtsche. Ztschrft. f. Chirurgie Bd. 71.

Exner, über die durch intraperitoneale Adrenalininjektion verursachte Verzögerung der Resorption von in den Magen eingeführten Giften. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 50.

Bier u. Dönitz, Rückenmarksanaesthesie. Münchner Med. Woch.-Schrift 1904. No. 14.

Kretschmer, Beeinflussung der Adrenalinwirkung durch Säure. Arch f. exp. Path. u. Pharm. No. 57. 1907.

Embden u. v. Fürth, Hofmeisters Beiträge. Bd. IV.

Adam, Suprarenal extract as a haemostatic; Brit. med. Journal, Jan. 1902.

Gräser, Adrenalin bei Darmblutungen im Verlaufe des Typhus. Münchner Med. Wochenschrift. 1903. No. 30.

Cianni, Adrenalin bei morbus mac. Werlhofii. Riforma med. Bd. 22. 1906.

Benedicenti, l'action de l'adrenaline sur la sécrétion pankréatique. Arch. ital. de biologie 1906, Bd. 45, Heft 1. Referat im Zentralblatt für. d. ges. Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels. 1906.

Pitini, Arch. internation. de Pharm. et de therap. 07. Bd. 16.

Yukawa, Klin.-experiment. Untersuchungen der Adrenalinwirkung auf die Magendrüsen. Boas' Arch. f. Verd.-Krankh. 1908, Bd. 14, Heft 2.

v. Poehl, Verhandlungen d. Dtschen Gesellschaft der Naturforscher und Ärzte. 1903, Bd. II.

v. Poehl, Dtsch. Med. Woch.-Schrift. 1902, Heft 50.

Nasse, Pflügers Archiv, Bd. XI.

Am Schlusse meiner Arbeit sei es mir gestattet, Herrn Professor Rostoski in Dresden für die Überweisung der Arbeit und seinen Rat bei Ausführung derselben, sowie Herrn Professor Straub in Freiburg für die gütige Übernahme des Referates aufrichtigen Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit ist am 9. November 1880 in Dresden als Sohn des Königlichen Gartendirektors Friedrich Bouché geboren. Durch den Besuch des Gymnasiums zum „heiligen Kreuz“ in Dresden erwarb er sich Ostern 1899 das Reifezeugnis dieser Anstalt.

Nachdem er sich zunächst den Ingenienr-Wissenschaften gewidmet hatte, begann er im Herbst 1901 das Studium der Medizin, dem er 5 Semester in Halle, 2 Semester in Berlin, 3 Semester dann wiederum in Halle oblag. Das Staatsexamen vollendete er am 23. Januar 1907 in Halle; seine Approbation als Arzt erhielt er am 1. Februar 1908, nachdem er das praktische Jahr an der Medizinischen Universitäts-Poliklinik in Halle und am Stadtkrankenhause Dresden-Friedrichstadt abgeleistet hatte.

An letztgenanntem Krankenhause war er seither Hilfsarzt auf der II. inneren Abteilung unter Herrn Prof. Rostoski, der ihn zur vorliegenden Arbeit anregte.